

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/026876 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/04**,
A61K 31/519, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008979

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. August 2003 (13.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 38 724.9 23. August 2002 (23.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HENDRIX, Martin**
[DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). **BÖB,**
Frank-Gerhard [DE/DE]; Auf dem Scheidt 29f, 42115
Wuppertal (DE). **BURKHARDT, Nils** [DE/DE]; Unterste
Dillenberg 16, 42553 Velbert (DE). **ERB, Christina**
[DE/DE]; Uhlandstr. 4, 65830 Kriftel (DE). **TERSTEE-**
GEN, Adrian [DE/DE]; Florastrasse 32, 42553 Velbert
(DE). **VAN KAMPEN, Marja** [DE/DE]; Gravenbruchring
79, 63263 Neu-Isenburg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ALKYL-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: ALKYL-SUBSTITUIERTE PYRAZOLOPYRIMIDINE

(57) Abstract: The invention relates to novel alkyl-substituted pyrazolopyrimidines, methods for the production thereof, and the use thereof for producing medicaments which improve awareness, concentration, learning capacity, and/or memory performance.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Alkyl-substituierte Pyrazolopyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.



WO 2004/026876 A1

Alkyl-substituierte Pyrazolopyrimidine

Die Erfindung betrifft neue Alkyl-substituierte Pyrazolopyrimidine, Verfahren zu
5 ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

Die zelluläre Aktivierung von Adenylat- bzw. Guanylatzyklasen bewirkt die Zyklisierung von ATP bzw. GTP zu 5'-3' zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP)
10 bzw. 5'-3' zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP). Diese zyklischen Nukleotide (cAMP und cGMP) sind wichtige second messenger und spielen daher eine zentrale Rolle in den zellulären Signaltransduktionskaskaden. Beide aktivieren unter anderem, aber nicht ausschließlich, jeweils wieder Protein-Kinasen. Die von cAMP
15 aktivierte Protein-Kinase wird Protein-Kinase A (PKA) genannt, die von cGMP aktivierte Protein-Kinase wird Protein-Kinase G (PKG) genannt. Aktivierte PKA bzw. PKG können wiederum eine Reihe zellulärer Effektorproteine phosphorylieren (z.B. Ionenkanäle, G-Protein gekoppelte Rezeptoren, Strukturproteine). Auf diese Weise können die second messengers cAMP und cGMP die unterschiedlichsten physiologischen
20 Vorgänge in den verschiedensten Organen kontrollieren. Die zyklischen Nukleotide können aber auch direkt auf Effektormoleküle wirken. So ist z.B. bekannt, dass cGMP direkt auf Ionenkanäle wirken kann und hiermit die zelluläre Ionenkonzentration beeinflussen kann (Übersicht in: Wei et al., *Prog. Neurobiol.*, 1998, 56: 37-64). Ein Kontrollmechanismus, um die Aktivität von cAMP und cGMP
25 und damit diese physiologischen Vorgänge wiederum zu steuern, sind die Phosphodiesterasen (PDE). PDEs hydrolysieren die zyklischen Monophosphate zu den inaktiven Monophosphaten AMP und GMP. Es sind mittlerweile mindestens 21 PDE-Gene beschrieben (*Exp. Opin. Investig. Drugs* 2000, 9, 1354-3784). Diese 21 PDE-Gene lassen sich aufgrund ihrer Sequenzhomologie in 11 PDE-Familien einteilen (Nomenklatur Vorschlag siehe <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Einzelne PDE-Gene innerhalb einer Familie werden durch Buchstaben
30

unterschieden (z.B. PDE1A und PDE1B). Falls noch unterschiedliche Splice Varianten innerhalb eines Genes vorkommen, wird dies dann durch eine zusätzliche Nummerierung nach dem Buchstaben angegeben (z.B. PDE1A1).

5 Die humane PDE9A wurde 1998 kloniert und sequenziert. Die Aminosäurenidentität zu anderen PDEs liegt bei maximal 34 % (PDE8A) und minimal 28 % (PDE5A). Mit einer Michaelis-Menten-Konstante (Km-Wert) von 170 nM ist PDE9A hochaffin für cGMP. Darüber hinaus ist PDE9A selektiv für cGMP (Km-Wert für cAMP =
10 Enzymregulation durch cGMP schließen ließe. In einer Western-Blot-Analyse wurde gezeigt, daß die PDE9A im Mensch in Hoden, Gehirn, Dünndarm, Skelettmuskulatur, Herz, Lunge, Thymus und Milz exprimiert wird. Die höchste Expression wurde in Gehirn, Dünndarm, Herz und Milz gefunden (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559-15564). Das Gen für die humane PDE9A liegt auf Chromosom
15 21q22.3 und enthält 21 Exons. Bislang wurden 4 alternative Spleißvarianten der PDE9A identifiziert (Guipponi et al., *Hum. Genet.*, 1998, 103: 386-392). Klassische PDE-Inhibitoren hemmen die humane PDE9A nicht. So zeigen IBMX, Dipyridamole, SKF94120, Rolipram und Vinpocetin in Konzentrationen bis 100 µM keine Inhibition am isolierten Enzym. Für Zaprinast wurde ein IC₅₀-Wert von 35 µM
20 nachgewiesen (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559-15564).

Die Maus-PDE9A wurde 1998 von Soderling et al. (*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19): 15553-15558) kloniert und sequenziert. Diese ist wie die humane Form hochaffin für cGMP mit einem Km von 70 nM. In der Maus wurde eine besonders hohe Expression in der Niere, Gehirn, Lunge und Herz gefunden. Auch die Maus-PDE9A
25 wird von IBMX in Konzentrationen unter 200 µM nicht gehemmt; der IC₅₀-Wert für Zaprinast liegt bei 29 µM (Soderling et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19): 15553-15558). Im Rattengehirn wurde gezeigt, daß PDE9A in einigen Hirnregionen stark exprimiert wird. Dazu zählen der Bulbus olfactorius, Hippocampus, Cortex, Basalganglien und basales Vorderhirn (Andreeva et al., *J. Neurosci.*, 2001, 21 (22): 9068-
30

9076). Insbesondere Hippokampus, Cortex und basales Vorderhirn spielen eine wichtige Rolle an Lern- und Gedächtnisvorgängen.

Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich PDE9A durch eine besonders hohe Affinität für cGMP aus. Deshalb ist PDE9A im Gegensatz zu PDE2A ($K_m = 10 \mu\text{M}$; Martins et al., *J. Biol. Chem.*, 1982, 257: 1973-1979), PDE5A ($K_m = 4 \mu\text{M}$; Francis et al., *J. Biol. Chem.*, 1980, 255: 620-626), PDE6A ($K_m = 17 \mu\text{M}$; Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, 1988, 263 (17): 8133-8141) und PDE11A ($K_m = 0.52 \mu\text{M}$; Fawcett et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2000, 97 (7): 3702-3707) schon bei niedrigen physiologischen Konzentrationen aktiv. Im Gegensatz zu PDE2A (Murashima et al., *Biochemistry*, 1990, 29: 5285-5292) wird die katalytische Aktivität von PDE9A nicht durch cGMP gesteigert, da es keine GAF-Domäne (cGMP-Bindedomäne, über die die PDE-Aktivität allosterisch gesteigert wird) aufweist (Beavo et al., *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12: 174-179). PDE9A-Inhibitoren führen deshalb zu einer Erhöhung der basalen cGMP-Konzentration. Diese Erhöhung der basalen cGMP-Konzentration führte überraschenderweise zu einer Verbesserung der Lern- und Gedächtnisleistung im Social Recognition Test.

Die WO 98/40384 offenbart Pyrazolopyrimidine, die sich als PDE1-, 2- und 5-Inhibitoren auszeichnen und für die Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen sowie Erkrankungen des Urogenitalbereiches eingesetzt werden können.

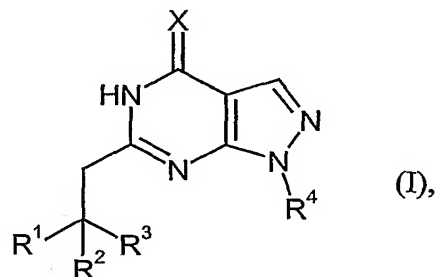
In CH 396 924, CH 396 925, CH 396 926, CH 396 927, DE 1 147 234, DE 1 149 013, GB 937,726 werden Pyrazolopyrimidine mit coronarerweiternder Wirkung beschrieben, die zur Behandlung von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels eingesetzt werden können.

Im US 3,732,225 werden Pyrazolopyrimidine beschrieben, die eine entzündungshemmende und Blutzucker-senkende Wirkung haben.

- 4 -

In DE 2 408 906 werden Styrolpyrazolpyrimidine beschrieben, die als antimikrobielle und entzündungshemmende Mittel für die Behandlung von beispielsweise Ödem eingesetzt werden können.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

10 R^1 C_1 - C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$ substituiert ist, und

15

R^5 für C_1 - C_6 -Alkyl,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl stehen, oder

20

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, C_1 - C_6 -Alkoxy,

25

oder

5 R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, $-C(=O)OR^8$ substituiert sind, und

R^8 für C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,

10 R^3 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^4 Pentan-3-yl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl,

 X Sauerstoff oder Schwefel,

15

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

30

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

10

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie
15 beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

20

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

25

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

30

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

5 C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

10 C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15 C₆-C₁₀-Aryl steht für Phenyl oder Naphthyl.

C₃-C₈-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl genannt.

20 C₃-C₈-Cycloalkenyl steht für teilweise ungesättigte, nicht-aromatische Cycloalkylreste, die eine oder mehrere Mehrfachbindungen, vorzugsweise Doppelbindungen enthalten. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.

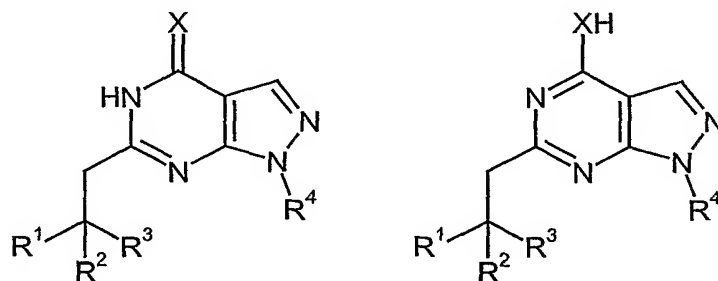
25 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

30 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Als Heteroatome

sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), wobei

R^1 C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$ substituiert ist, und

R^5 für C_1 - C_6 -Alkyl,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl stehen, oder

5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy,

10 oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, $-C(=O)OR^8$ substituiert sind, und

15

R^8 für C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,

20 R^3 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^4 Pentan-3-yl, C_4 - C_6 -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

25

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), wobei

30

- 10 -

- R^1 C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, -C(=O)OR⁵ oder -C(=O)NR⁶R⁷, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, -C(=O)OR⁵ oder -C(=O)NR⁶R⁷ substituiert ist, und
- 5 R^5 für C₁-C₄-Alkyl,
- R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl stehen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
- 10 ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,
- R^2 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl,
- oder
- 15 R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C₅-C₆-Cycloalkyl, C₅-C₆-Cycloalkenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR⁸ substituiert sind, und
- 20 R^8 für C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl steht,
- R^3 Wasserstoff,
- 25 R^4 Pentan-3-yl, C₅-C₆-Cycloalkyl,
- X Sauerstoff oder Schwefel,
- 30 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

- 11 -

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),
wobei

5 R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl
 oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder
 Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

R^6 für Phenyl steht und

10 R^7 für Wasserstoff steht,

R^2 Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, oder

15 R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,
 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden,
 wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

R^3 Wasserstoff,

20 R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

 X Sauerstoff oder Schwefel,

 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

25

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),
wobei

30 R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder
 $-C(=O)NR^6R^7$, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder
 Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

- 12 -

R^6 für Phenyl steht und

R^7 für Wasserstoff stehen,

5

R^2 Wasserstoff, Methyl, oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

10

R^3 Wasserstoff,

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

15

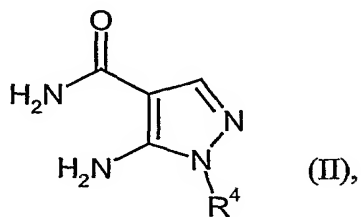
X Sauerstoff,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

20

[A] Verbindungen der Formel

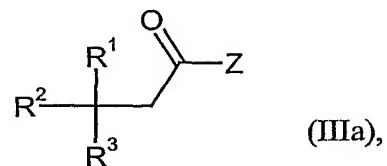


25

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

- 13 -

durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



5

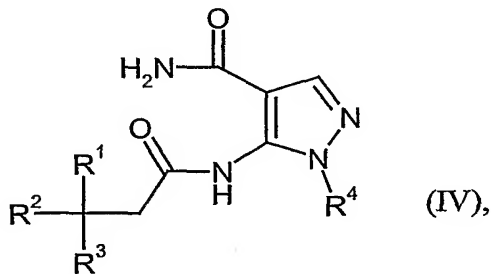
in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

10

Z für Chlor oder Brom steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base zunächst in Verbindungen der Formel



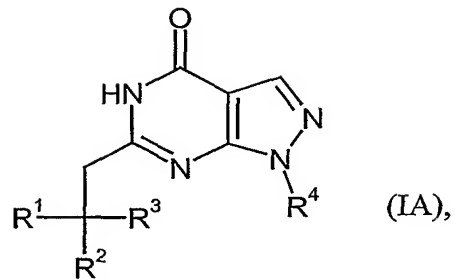
15

in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel

20

- 14 -

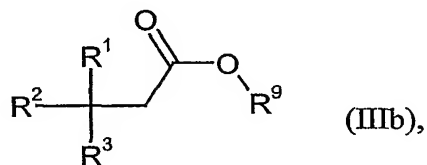


in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 cyclisiert,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (IA) mit einer
10 Verbindung der Formel



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben

15

und

R^9 für Methyl oder Ethyl steht,

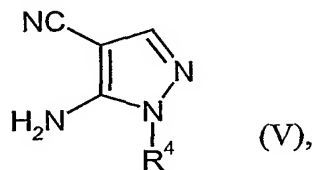
20

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

- 15 -

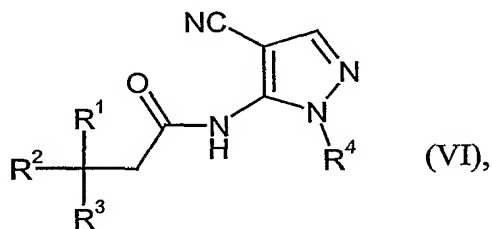
[C] Verbindungen der Formel



5 in welcher R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel

10



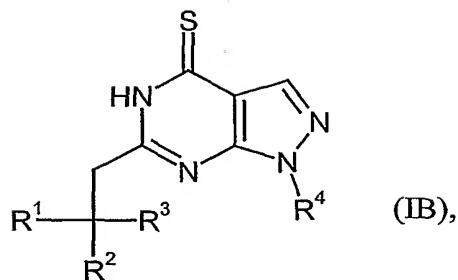
in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 überführt,

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (IA) cyclisiert,

20 und die Verbindungen der Formel (IA) gegebenenfalls dann durch Umsetzung mit einem Schwefelungsmittel wie beispielsweise Diphosphorpentasulfid in die Thionoderivate der Formel

- 16 -



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 überführt,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

10

Für den ersten Schritt des Verfahrens [A] und des Verfahrens [C] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether, oder Toluol oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Pyridin.

15

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride, wie beispielsweise Natriumhydrid, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin (DMAP), oder C_1 - C_4 -Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

20

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1.2 mol bis 3 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) bzw. (V), eingesetzt.

25

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$.

Als Lösemittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder tert.-Butanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und Kalium-tert.-butanolat.

Bei der Durchführung der Cyclisierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 2 mol bis 6 mol, bevorzugt von 3 mol bis 5 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) bzw. (VI), eingesetzt.

Als Oxidationsmittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt des Verfahrens [C] eignen sich beispielsweise Wasserstoffperoxid oder Natriumborat. Bevorzugt ist Wasserstoffperoxid.

Die Cyclisierung in den Verfahren [A], [B] und [C] wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +160°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels durchgeführt.

- 5 Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0.5 bis 5 bar).

- 10 Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die oben für den zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] aufgeführten Alkohole, wobei Ethanol bevorzugt ist.

- 15 Als Basen für das Verfahren [B] eignen sich Alkalihydride, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydrid, oder Alkalialkolate, wie beispielsweise Natrium-methanolat, -ethanolat, -isopropylat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 2 mol bis 8 mol, bevorzugt von 3 mol bis 6 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (II), eingesetzt.

- 20 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können beispielsweise hergestellt werden, indem man zunächst Ethoxymethylenmalonsäuredinitril mit Hydrazin-Derivaten der Formel (VII)



25

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

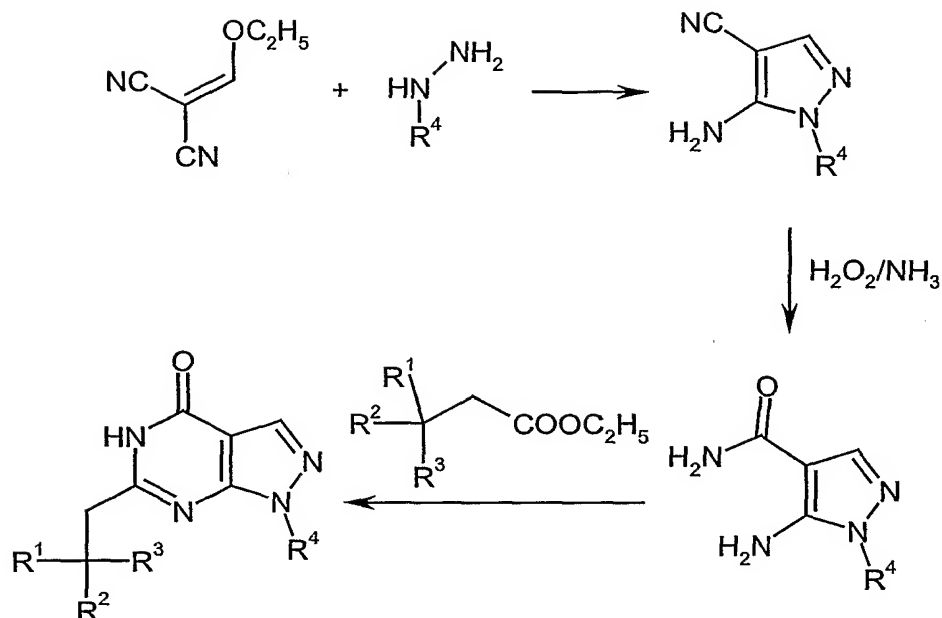
- 30 in einem inerten Lösemittel zu den Pyrazolnitrilen der Formel (V) kondensiert und diese dann mit einem der oben aufgeführten Oxidationsmittel, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, in Anwesenheit von Ammoniak umgesetzt [vgl. z.B. A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff].

Die Verbindungen der Formeln (IIIa), (IIIb) und (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

- 20 -

Schema

Verbindungen der Formel (IA) und (IB) können gegebenenfalls im Bedeutungsumfang von R¹, R², und R³ nach Standardverfahren weiter modifiziert werden.

Weitere Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-onen sind bekannt und können ebenfalls zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden (siehe zum Beispiel: P. Schmidt et al., Helvetica Chimica Acta 1962, 189, 1620ff.).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Der Begriff „Behandlung“ im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt die Prophylaxe ein.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass selektive PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung geeignet sind.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung eingesetzt werden.
- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.
- 15 Ein PDE9A-Inhibitor im Sinne der Erfindung ist eine Verbindung, die humane PDE9A unter den unten angegebenen Bedingungen mit einem IC_{50} -Wert von weniger als 10 μM , bevorzugt weniger als 1 μM hemmt.
- 20 Ein selektiver PDE9A-Inhibitor im Sinne der Erfindung ist eine Verbindung, die humane PDE9A unter den unten angegebenen Bedingungen stärker hemmt als die humanen PDE1C, PDE2A, PDE3B, PDE4B, PDE5A, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11. Bevorzugt ist ein Verhältnis von IC_{50} (PDE9A) / IC_{50} (PDE1C, PDE2A, PDE3B, PDE4B, PDE5A, PDE7B und PDE10A) kleiner als 0.2.
- 25 Besonders eignen sich die selektiven PDE9A-Inhibitoren zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach Kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-
- 30 Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatische Demenz, allgemeine Konzentrationsstörungen, Kon-

zentrationstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

PDE-Inhibition

Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* 1996 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* 1996, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. *Gene*. 1993, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al. *Gene* 1998, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 246, 570-577), PDE9A (Fisher et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273 (25): 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige et al. *J Biol Chem.* 1999, 274, 18438-45.), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9-Zellen exprimiert.

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 9A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im

Test: 4 μM bis 0.032 μM). Jeweils 2 μL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 μL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A-Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A-Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl_2 , 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [8- ^3H] guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl_2 , 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ verdünnt. Durch Zugabe von 50 μL (0.025 μCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 μL eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. der Inhibitor aus Herstellbeispiel 1, 10 μM Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluss werden 25 μL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC_{50} -Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE 9A beschriebenen Testprotokoll mit folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [5',8- ^3H] adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird in Anschluß an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A

wird das Protokoll zusätzlich wie folgt angepaßt: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 3 mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 μM stimuliert und mit einer BSA-Konzentration von 0.01 % getestet. Für PDE1C und PDE2A wird als Substrat $[5',8\text{-}^3\text{H}]$ adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), für PDE5A $[8\text{-}^3\text{H}]$ guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

Die PDE9A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann anhand der folgenden Beispiele in den Tabellen 1 und 2 gezeigt werden:

Tabelle 1: Inhibition von PDE-Isoenzymen durch Beispiel 3

Isoenzym	Species	IC_{50} [nM]
PDE1C	human	720
PDE2A	human	> 4000
PDE3B	human	> 4000
PDE4B	human	> 4000
PDE5A	human	> 4000
PDE7B	human	> 4000
PDE8A	human	> 4000
PDE9A	human	110
PDE10A	human	> 4000

Tabelle 2: PDE9A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Beispiel	IC_{50} [nM]
1	5
3	110
4	30

- 25 -

6	6
12	65
17	86
19	390

Erhöhung der intrazellulären neuronalen cGMP-Konzentration in Zellkulturen

5 PDE9A-Inhibitoren erhöhen die intrazelluläre neuronale cGMP in kultivierten primären kortikalen Neuronen.

10 Rattenembryonen (Embryonaltag E17 - E19) wurden dekapitiert, die Köpfe in mit Präparationsmedium (DMEM, Penicillin/Streptomycin; beides von Gibco) gefüllte Präparationsschalen überführt. Die Kopfhaut und Schädeldecke wurde entfernt, und die freipräparierten Gehirne wurden in eine weitere Petrischale mit Präparationsmedium überführt. Mithilfe eines Binokulars und zweier Pinzetten wurde das Großhirn (Kortex) isoliert und mit Eis auf 4°C gekühlt. Diese Präparation und die Vereinzelung der kortikalen Neuronen wurden dann nach einem Standardprotokoll mit dem Papain-Kit (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, New Jersey 08701, USA) durchgeführt (Huettner et al. *J. Neurosci.* 1986, 6, 3044-3060). Die mechanisch vereinzelt kortikalen Neurone wurden zu 150.000 Zellen/Loch in 200 µl Neurobasalmedium/Loch (Neurobasal; B27 Supplement; 2 mM L-Glutamin; in Anwesenheit von Penicillin/Streptomycin; alle Agenzien von Gibco) 7 Tage in 96 Lochplatten (mit Poly-D-Lysin 100 µg/ml für 30 min vorbehandelt) unter Standard-Bedingungen kultiviert (37°C, 5 % CO₂). Nach 7 Tagen wurde das Medium abgenommen und die Zellen mit HBSS-Puffer (Hank's balanced salt solution, Gibco/BRL) gewaschen. Anschließend werden 100 µl erfindungsgemäße Verbindung in HBSS-Puffer gelöst (zuvor in 100% DMSO gelöst: 10 mM) auf die Zellen gegeben. Anschließend werden nochmals 100 µl HBSS-Puffer zugegeben, sodass die Endkonzentration der erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise in einem Bereich von 20 nM bis 10 µM liegt, und bei 37°C für 20 min inkubiert. Der Testpuffer wird danach komplett abgenommen. Anschließend werden die Zellen in 200 µl Lysispuffer

fer (cGMP Kit code RPN 226; von Amersham Pharmacia Biotech.) lysiert und die cGMP-Konzentration nach den Angaben des Herstellers gemessen. Alle Messungen werden in Triplikaten durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgt mit Prism Software Version 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA USA).

5

Inkubation der primären Neuronen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen führte zu einer Steigerung des cGMP-Gehaltes.

Langzeitpotenzierung

10

Langzeitpotenzierung wird als ein zelluläres Korrelat für Lern- und Gedächtnisvorgänge angesehen. Zur Bestimmung, ob PDE9-Inhibition einen Einfluss auf Langzeitpotenzierung hat, kann folgende Methode angewandt werden:

15

Rattenhippokampi werden in einen Winkel von etwa 70 Grad im Verhältnis zur Schnittklinge platziert (Chopper). In Abständen von 400 µm wird der Hippokampus zerschnitten. Die Schnitte werden mit Hilfe eines sehr weichen, stark benetzten Pinsels (Marderhaar) von der Klinge genommen und in ein Glasgefäß mit carbogenisierter gekühlter Nährlösung (124 mM NaCl, 4.9 mM KCl, 1.3 mM MgSO₄ x 7 H₂O, 2.5 mM CaCl₂ wasserfrei, 1.2 mM KH₂PO₄, 25.6 mM NaHCO₃, 10 mM Glucose, pH 7.4) überführt. Während der Messung befinden sich die Schnitte in einer temperierten Kammer unter einem Flüssigkeitsspiegel von 1-3 mm Höhe. Die Durchflussrate beträgt 2.5 ml/min. Die Vorbegasung erfolgt unter geringen Überdruck (etwa 1 atm) sowie über eine Mikrokanüle in der Vorkammer. Die Schnittkammer ist mit der Vorkammer so verbunden, daß eine Minizirkulation aufrechterhalten werden kann. Als Antrieb der Minizirkulation wird das durch die Mikrokanüle ausströmende Carbogen eingesetzt. Die frisch präparierten Hippokampusschnitte werden mindestens 1 Stunde bei 33°C in der Schnittkammer adaptiert.

20

25

30

Die Reizstärke wird so gewählt, dass die fokalen exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) 30 % des maximalen exzitatorischen postsynaptischen Potentials (EPSP) betragen. Mit Hilfe einer monopolarer Stimulationselektrode, die aus la-

ckiertem Edelstahl besteht, und eines stromkonstanten, biphasischen Reizgenerators (AM-Systems 2100) werden lokal die Schaffer-Kollateralen erregt (Spannung: 1-5 V, Impulsbreite einer Polarität 0.1 ms, Gesamtpuls 0.2 ms). Mit Hilfe von Glaselektroden (Borosilikatglas mit Filament, 1-5 MOhm, Durchmesser: 1.5 mm, Spitzendurchmesser: 3-20 μ m), die mit normaler Nährlösung gefüllt sind, werden aus dem Stratum radiatum die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) registriert. Die Messung der Feldpotentiale geschieht gegenüber einer chlorierten Referenzelektrode aus Silber, die sich am Rande der Schnittkammer befindet, mit Hilfe eines Gleichspannungsverstärkers. Das Filtern der Feldpotentiale erfolgt über einen Low-Pass Filter (5 kHz). Für die statistische Analyse der Experimente wird der Anstieg (slope) der fEPSPs (fEPSP-Anstieg) ermittelt. Die Aufnahme, Analyse und Steuerung des Experimentes erfolgt mit Hilfe eines Softwareprogrammes (PWIN), welches in der Abteilung Neurophysiologie entwickelt worden ist. Die Mittelwertbildung der fEPSP-Anstiegswerte zu den jeweiligen Zeitpunkten und die Konstruktion der Diagramme erfolgt mit Hilfe der Software EXCEL, wobei ein entsprechendes Makro die Aufnahme der Daten automatisiert.

Superfusion der Hippokampusschnitte mit einer 10 μ M Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen führt zu einer signifikanten Steigerung der LTP.

20

Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Lern- und Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten, zwischen bekannten und unbekannten Artgenossen zu unterscheiden. Deshalb eignet sich dieser Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

25

Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 min vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier min vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 min lang die absolute Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge inspiziert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten

30

Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hatte. Danach wird das Juvenile herausgenommen, das Adulte mit einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Vehikel behandelt und anschließend in seinen Heimkäfig zurückgesetzt. Nach einer Retentionszeit von 24 Stunden wird der Test wiederholt (Trial 2). Eine verringerte Soziale Interaktionszeit im Vergleich zu Trial 1 zeigt an, dass die adulte Ratte sich an das Jungtier erinnert.

Die adulten Tiere werden direkt im Anschluss an Trial 1 entweder mit Vehikel (10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung) oder 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg bzw. 3.0 mg/kg erfindungsgemäßer Verbindung, gelöst in 10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Vehikel behandelte Ratten zeigen keine Reduktion der sozialen Interaktionszeit in Trial 2 verglichen mit Trial 1. Sie haben folglich vergessen, dass sie schon einmal Kontakt mit dem Jungtier hatten. Überraschenderweise ist die soziale Interaktionszeit im zweiten Durchgang nach Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen signifikant gegenüber den Vehikel behandelten reduziert. Dies bedeutet, dass die substanzbehandelten Ratten sich an das juvenile Tier erinnert haben und somit die erfindungsgemäßen Verbindungen eine verbessernde Wirkung auf Lernen und Gedächtnis aufweist.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

5 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der
10 erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

15 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von
20 Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien,
25 Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit

inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

10

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

15

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation pro Tag Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht.

20

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25

30

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse,

Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

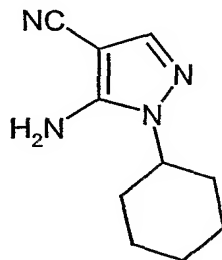
Verwendete Abkürzungen:

5

BSA	Rinderserum-Albumin
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
equiv.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
Lit.	Literatur(stelle)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Smp.	Schmelzpunkt
Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A****5-Amino-1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carbonitril**

5



10 Eine Lösung von Cyclohexylhydrazin-Hydrochlorid (3 g, 19.9 mmol) in 36 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur zunächst mit Ethoxymethylenmalonsäuredinitril (2.43 g, 19.9 mmol) und anschließend mit 8 ml Triethylamin versetzt. Das Gemisch wird 20 min refluxiert und dann abgekühlt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in DCM aufgenommen, mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, 15 filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 0-10 %).

Ausbeute: 1.95 g (51 % d.Th.)

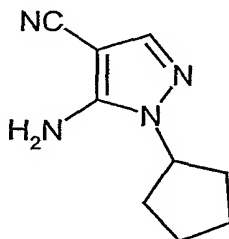
MS (DCI): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.5$ (s, 1H), 6.5 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 1.95-1.05 (m, 10H) ppm.

20

Beispiel 2A

5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carbonitril



5

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 1A.

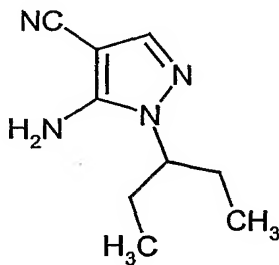
MS (ESI): $m/z = 177$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.5$ (s, 1H), 4.45 (br. s, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.2-1.55 (m, 6H) ppm.

10

Beispiel 3A

5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril

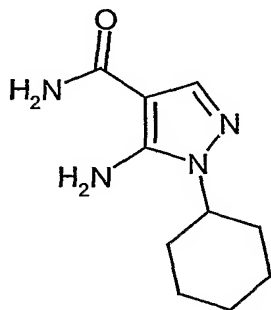


15

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 1A.

MS (ESI): $m/z = 179$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.55$ (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 1.8-1.55 (m, 4H), 0.65 (t, 6H) ppm.

Beispiel 4A**5-Amino-1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carboxamid**

5

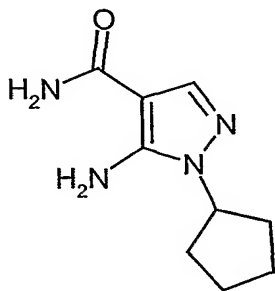
Eine Lösung von 5-Amino-1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (1.86 g, 9.81 mmol) in einem Gemisch aus 73 ml Ethanol und 90 ml konzentrierter wässriger Ammoniaklösung wird bei Raumtemperatur mit 18 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden am Rotationsverdampfer die nichtwässrigen Lösemittel abgezogen. Aus der verbleibenden Mischung fällt das Produkt als Feststoff aus, der abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 1.77 g (86 % d.Th.)

MS (DCI): $m/z = 209$ ($M+H$)⁺

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.6$ (s, 1H), 7.3-6.4 (breit, 2H), 6.1 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 1.95-1.05 (m, 10H) ppm.

Beispiel 5A**5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid**

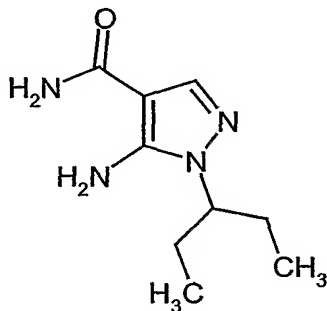
5

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 4A.

MS (ESI): $m/z = 195$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.5$ (s, 1H), 5.6-4.8 (breit, 4H), 4.35 (m, 1H), 2.2-1.55 (m, 8H) ppm.

10

Beispiel 6A**5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid**

15

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift für Beispiel 4A.

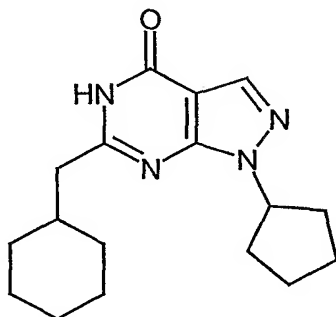
MS (ESI): $m/z = 197$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.65$ (s, 1H), 6.9 (br. s, 2H), 6.1 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 1.85-1.6 (m, 4H), 0.7 (t, 6H) ppm.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

6-(Cyclohexylmethyl)-1-cyclopentyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

5



Unter Argon werden 75 mg (0.39 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carb-
oxamid und 183 mg (1.16 mmol, 3 equiv.) Cyclohexylessigsäuremethylester in
10 1.5 ml absolutem Ethanol vorgelegt. Bei 0°C werden 54 mg Natriumhydrid
(60 %-ige Dispersion in Mineralöl; 1.35 mmol, 3.5 equiv.) im Argon-Gegenstrom
langsam zugegeben. Das entstandene Gemisch wird langsam erwärmt und für 18 h
unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung werden 20 ml Wasser zugegeben und das
Gemisch mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen
15 Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Roh-
produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (31% d.Th.)

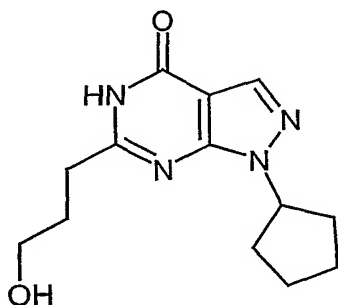
MS (ESI): $m/z = 301$ (M+H)⁺

Smp.: 147°C

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.95$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.5 (d,
2H), 2.15-1.75 (m, 7H), 1.75-1.55 (m, 7H), 1.3-0.9 (m, 5H) ppm.

Beispiel 2

1-Cyclopentyl-6-(3-hydroxypropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 75 mg (0.39 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 140 mg (1.16 mmol) 4-Hydroxybutter-säuremethylester erhalten.

Ausbeute: 85 mg (84 % d.Th.)

10 MS (DCI): $m/z = 263$ ($M+H$)⁺

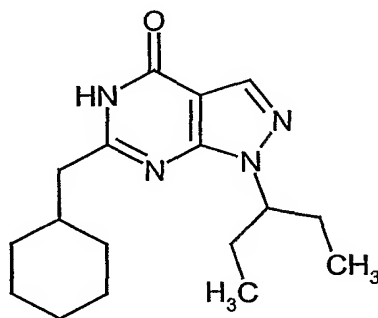
Smp.: 138°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.0$ (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.5 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.2-1.55 (m, 10H) ppm.

15

Beispiel 3

6-(Cyclohexylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



- 38 -

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.02 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 482 mg (3.06 mmol) Cyclohexylessigsäuremethylester erhalten.

Ausbeute: 146 mg (47 % d.Th.)

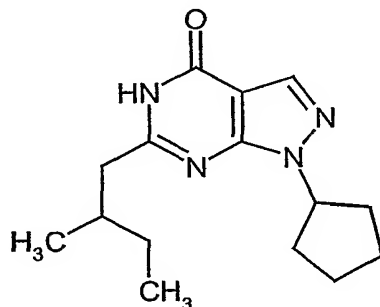
5 MS (ESI): $m/z = 303$ ($M+H$)⁺

Smp.: 122°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.0-1.5 (m, 10H), 1.4-0.9 (m, 5H), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

10 **Beispiel 4**

1-Cyclopentyl-6-(2-methylbutyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



15 Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.01 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 450 mg (3.03 mmol) 3-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

Ausbeute: 88 mg (32 % d.Th.)

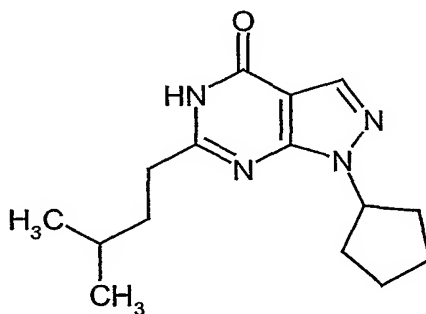
MS (DCI): $m/z = 275$ ($M+H$)⁺

20 Smp.: 86°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.15-1.8 (m, 7H), 1.7 (m, 2H), 1.45-1.15 (m, 2H), 0.9 (m, 6H) ppm.

Beispiel 5

1-Cyclopentyl-6-(3-methylbutyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.01 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 450 mg (3.03 mmol) 4-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

Ausbeute: 165 mg (60 % d.Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 275 (M+H)^+$

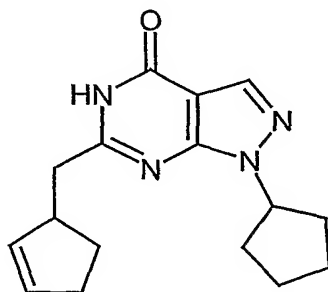
Smp.: 133°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.2-1.5 (m, 11H), 0.9 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz) ppm.

15

Beispiel 6

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-cyclopentyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



20

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.01 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 446 mg (1.82 mmol, 95 % rein)

2-Cyclopenten-1-yl-essigsäuremethylester (Lit.: Roenn et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7749) erhalten.

Ausbeute: 86 mg (30 % d.Th.)

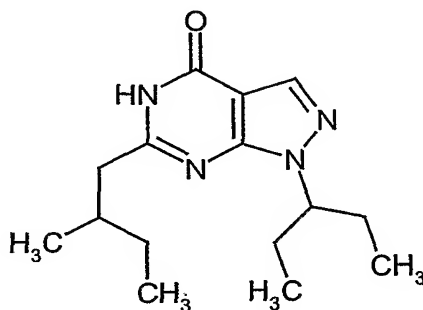
MS (ESI): $m/z = 285$ (M+H)⁺

5 Smp.: 166°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.75 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.8-2.5 (m, 2H), 2.45-1.45 (m, 12H) ppm.

Beispiel 7

10 1-(1-Ethylpropyl)-6-(2-methylbutyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



15 Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 445 mg (3.0 mmol) 3-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

Ausbeute: 99 mg (36 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 277$ (M+H)⁺

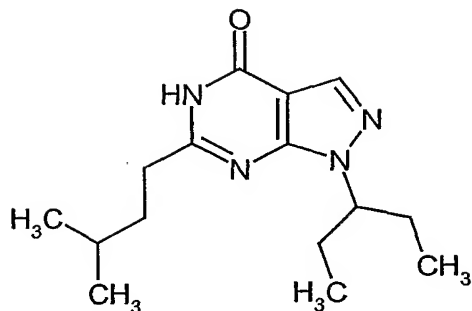
Smp.: 121°C

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.6 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.05-1.7 (m, 5H), 1.45-1.15 (m, 2H), 0.9 (m, 6H), 0.65 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 8

25 1-(1-Ethylpropyl)-6-isopentyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

- 41 -



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 445 mg (3.0 mmol) 4-Methylvaleriansäureethylester erhalten.

Ausbeute: 127 mg (46 % d.Th.)

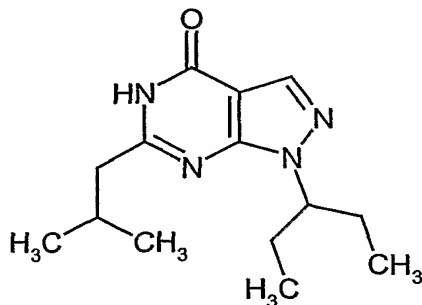
MS (ESI): $m/z = 277$ ($M+H$)⁺

Smp.: 127°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 4H), 1.7-1.5 (m, 3H), 0.9 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 0.6 (t, 6H, $J = 6$ Hz) ppm.

Beispiel 9

1-(1-Ethylpropyl)-6-isobutyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 464 mg (3.5 mmol) 3-Methylbuttersäureethylester erhalten.

Ausbeute: 127 mg (48 % d.Th.)

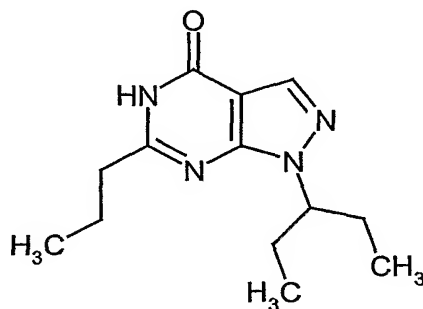
MS (ESI): $m/z = 263$ ($M+H$)⁺

Smp.: 161°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 4H), 0.9 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 0.55 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 10

1-(1-Ethylpropyl)-6-propyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 410 mg (3.5 mmol) Buttersäure-ethylester erhalten.

Ausbeute: 159 mg (64 % d.Th.)

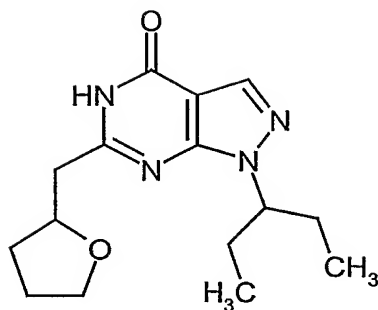
MS (ESI): $m/z = 249$ ($M+H$)⁺

Smp.: 127°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.95$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.0-1.65 (m, 6H), 0.9 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 11

1-(1-Ethylpropyl)-6-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-
 1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 553 mg (3.5 mmol) Tetrahydro-
 5 furan-2-yllessigsäureethylester erhalten.

Ausbeute: 202 mg (68 % d.Th.)

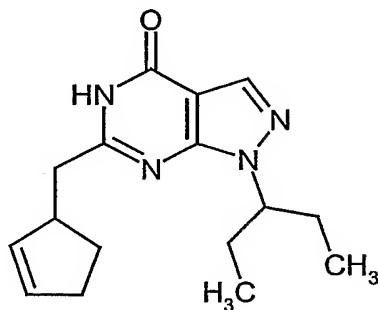
MS (ESI): $m/z = 291$ ($M+H$)⁺

Smp.: 136°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.25 (m,
 10 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.1-1.55 (m, 8H), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz)
 ppm.

Beispiel 12

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-
 15 pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-
 1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 490 mg (3.5 mmol) 2-Cyclopenten-

- 44 -

1-yllessigsäuremethylester (Lit.: Roenn et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7749) erhalten.

Ausbeute: 111 mg (39 % d.Th.)

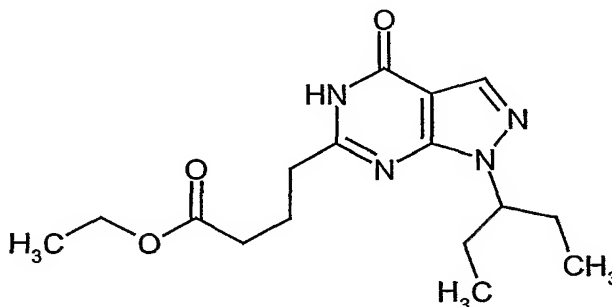
MS (ESI): $m/z = 287$ ($M+H$)⁺

5 Smp.: 128°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.8-5.65 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8-2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.15-1.8 (m, 5H), 1.55 (m, 1H), 0.65 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

10 **Beispiel 13**

4-[1-(1-Ethylpropyl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]buttersäureethylester



15

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 1.13 g (6.0 mmol) Glutarsäurediethylester erhalten.

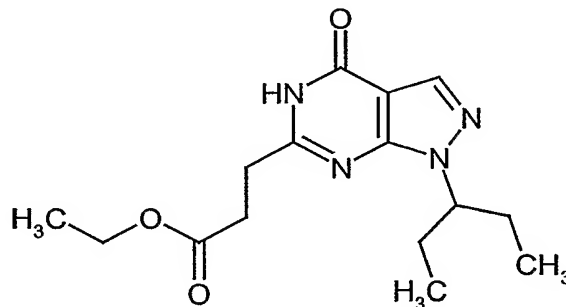
Ausbeute: 46 mg (13 % d.Th.)

20 MS (ESI): $m/z = 321$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.7 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.4 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2.1-1.75 (m, 6H), 1.2 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0.65 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 14

4-[1-(1-Ethylpropyl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propionsäureethylester



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 1.04 g (6 mmol) Bernsteinsäurediethylester erhalten.

Ausbeute: 176 mg (56 % d.Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 307$ ($M+H$)⁺

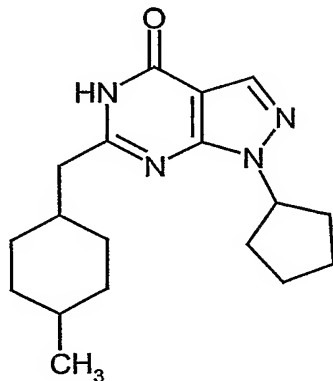
Smp.: 118°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.1$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.0-1.7 (m, 4H), 1.2 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

15

Beispiel 15

1-Cyclopentyl-6-[(4-methylcyclohexyl)methyl]-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 664 mg (3.5 mmol) (4-Methylcyclohexyl)essigsäureethylester (cis/trans-Gemisch) erhalten. Das Produkt liegt als

5 Gemisch der cis- und trans-Isomere vor.

Ausbeute: 131 mg (41 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 315$ ($M+H$)⁺

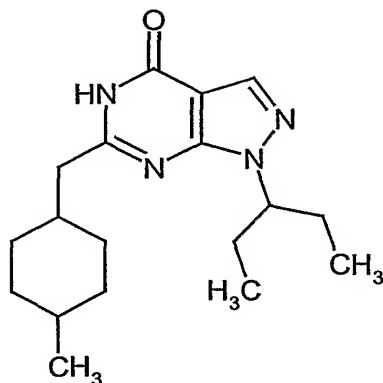
Smp.: 126°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 2.6 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 2.2-0.8 (m, 21H) ppm.

10

Beispiel 16

1-(1-Ethylpropyl)-6-[(4-methylcyclohexyl)methyl]-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 413 mg (2.2 mmol) (4-Methylcyclohexyl)essigsäureethylester (cis/trans-Gemisch) erhalten. Das Produkt liegt als

20 Gemisch der cis- und trans-Isomere vor.

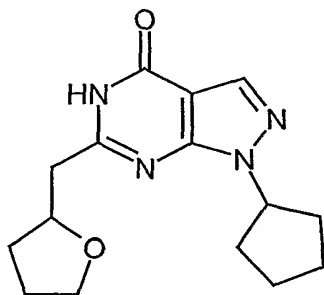
Ausbeute: 60 mg (19 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 317$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.0$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.6 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 2.2-0.8 (m, 17H), 0.6 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz) ppm.

Beispiel 17

1-Cyclopentyl-6-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 559 mg (3.5 mmol) Tetrahydrofuran-2-yllessigsäureethylester erhalten.

10 Ausbeute: 175 mg (60 % d.Th.)

MS (ESI): $m/z = 289$ ($M+H$)⁺

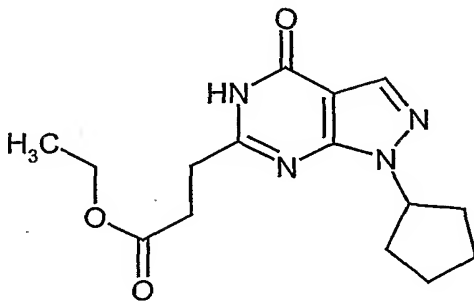
Smp.: 179°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.95$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.15-1.55 (m, 12H) ppm.

15

Beispiel 18

4-[1-Cyclopentyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propionsäureethylester



20

- 48 -

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 200 mg (1.0 mmol) 5-Amino-1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-carboxamid und 1.05 g (6.05 mmol) Bernsteinsäurediethylester erhalten.

Ausbeute: 150 mg (49 % d.Th.)

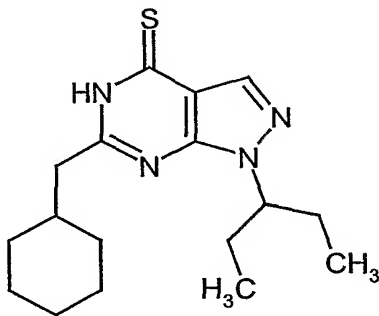
5 MS (DCI): $m/z = 305 (M+H)^+$

Smp.: 185°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12.1$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.05 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.15-1.6 (m, 8H), 1.2 (t, 3H, $J = 7$ Hz) ppm.

10 **Beispiel 19**

6-(Cyclohexylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-thion



15 Eine Lösung von 50 mg (0.17 mmol) 6-(Cyclohexylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (Beispiel 3) in 1 ml Pyridin wird bei Raumtemperatur mit 74 mg (0.33 mmol, 2 equiv.) Diphosphorpentasulfid versetzt und anschließend über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 20 ml eiskalter 2.5 %-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung

20 versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt.

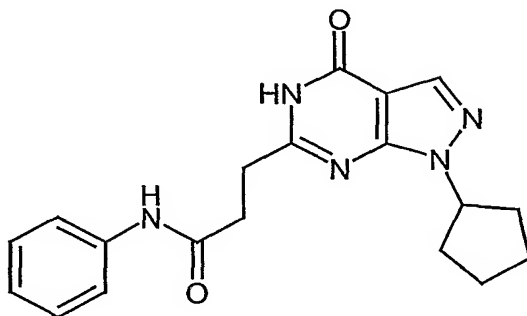
Ausbeute: 42 mg (80 % d.Th.)

25 MS (DCI): $m/z = 319 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.7 (d, 2H, J = 7 Hz), 2.0-1.5 (m, 10H), 1.4-0.85 (m, 5H), 0.6 (t, 6H, J = 7.5 Hz) ppm.

Beispiel 20

- 5 3-(1-Cyclopentyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-N-phenylpropanamid

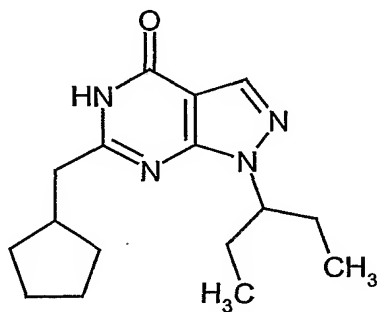


- 10 Eine Lösung von 100 mg (0.33 mmol) 4-[1-Cyclopentyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propionsäureethylester (Beispiel 18) in einem Gemisch aus 1 ml Ethanol und 0.5 ml 20 %-iger Natronlauge wird 1 h bei 60°C gerührt. Der organische Lösemittelanteil wird am Rotationsverdampfer abgezogen und die Lösung mit 1 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Die Lösung wird danach bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 5 ml Methanol verrührt und die Lösung filtriert.
- 15 Nach Abziehen des Methanols erhält man die entsprechende Carbonsäure als Rohprodukt (90 mg, quantitativ).
- 20 87 mg (0.31 mmol) der so erhaltenen Carbonsäure werden in 6 ml Dichlormethan vorgelegt und zunächst mit 119 mg (0.31 mmol, 1 equiv.) HATU und anschließend mit 29 mg (0.31 mmol, 1 equiv.) Anilin und 81 mg (0.63 mmol, 2 equiv.) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.
- 25 Ausbeute: 25 mg (22 % d.Th.)
- MS (ESI): m/z = 352 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.05 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.0 (t, 1H), 5.0 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.05-1.4 (m, 8H) ppm.

5 **Beispiel 21**

6-(Cyclopentylmethyl)-1-(1-ethylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



10 Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 150 mg (0.75 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 351 mg (2.25 mmol) 2-Cyclopentylethylsäureethylester erhalten.

Ausbeute: 91 mg (42 % d.Th.)

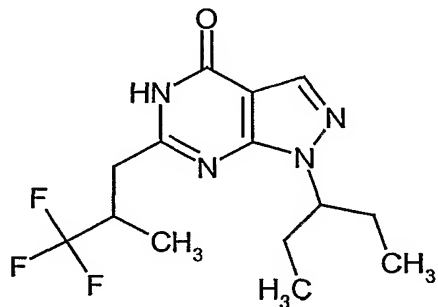
MS (ESI): m/z = 289 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

15 Smp.: 156°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.0 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.7 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 2.3 (m, 1H), 2.0-1.45 (m, 10H), 1.35-1.1 (m, 2H), 0.6 (t, 6H, J = 7.5 Hz) ppm.

Beispiel 22

1-(1-Ethylpropyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



5

Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 100 mg (0.51 mmol) 5-Amino-1-(1-ethylpropyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 469 mg (2.55 mmol) 3-Methyl-4,4,4-trifluorbuttersäureethylester erhalten.

Ausbeute: 98 mg (61 % d.Th.)

10 MS (ESI): $m/z = 317$ ($M+H$)⁺

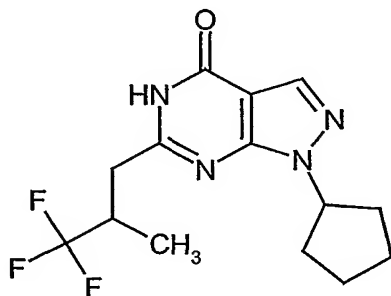
Smp.: 156°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.2$ (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.0-1.7 (m, 4H), 1.1 (d, 3H), 0.6 (t, 6H) ppm.

15

Beispiel 23

1-(1-Cyclopentyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zu Beispiel 1 wird das Produkt ausgehend von 100 mg (0.51 mmol) 5-Amino-1-(1-cyclopentyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid und 474 mg (2.57 mmol) 3-Methyl-4,4,4-trifluorbuttersäureethylester erhalten.

Ausbeute: 119 mg (73 % d.Th.)

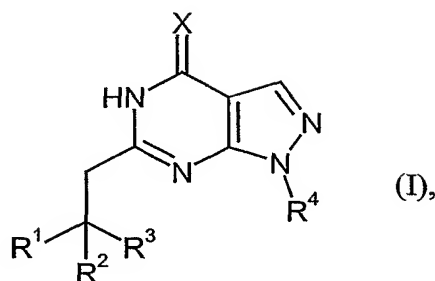
5 MS (ESI): $m/z = 315 (M+H)^+$

Smp.: 166°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.1$ (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.2-2.95 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.2-1.6 (m, 8H), 1.1 (d, 3H) ppm.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^1 C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, -C(=O)OR⁵ oder -C(=O)NR⁶R⁷, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -C(=O)OR⁵ oder -C(=O)NR⁶R⁷ substituiert ist, und

10

R^5 für C₁-C₆-Alkyl,

15

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkyl stehen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclen bilden,

20

R^2 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy,

oder

25

5 R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, $-C(=O)OR^8$ substituiert sind, und

R^8 für C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,

10 R^3 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^4 Pentan-3-yl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

15 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

20 R^1 C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$ substituiert ist, und

25 R^5 für C_1 - C_6 -Alkyl,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkyl stehen, oder

30 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy,

oder

5 R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, $-C(=O)OR^8$ substituiert sind, und

10

R^8 für C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,

R^3 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

15

R^4 Pentan-3-yl, C_4 - C_6 -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

20

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, wobei

25 R^1 C_1 - C_4 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-C(=O)OR^5$ oder $-C(=O)NR^6R^7$ substituiert ist, und

30

R^5 für C_1 - C_4 -Alkyl,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C_1 - C_4 -Alkyl stehen, oder

5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy,

oder

10

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, $-C(=O)OR^8$ substituiert sind, und

15

R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl steht,

R^3 Wasserstoff,

20

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

25

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

4. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei

30

R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

5 R^6 für Phenyl steht und

R^7 für Wasserstoff steht,

R^2 Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, oder

10

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

15

R^3 Wasserstoff,

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

20

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

25

5. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 4, wobei

R^1 Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder $-C(=O)NR^6R^7$, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

30

R^6 für Phenyl und

R^7 für Wasserstoff stehen,

5 R^2 Wasserstoff, Methyl, oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden
sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder
Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit
10 Methyl substituiert ist, und

R^3 Wasserstoff,

R^4 Pentan-3-yl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl,

15

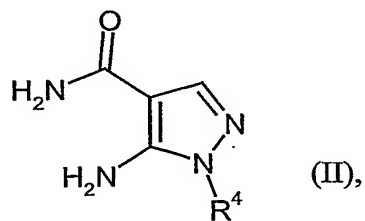
X Sauerstoff,

bedeuten,

20 sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, dass man

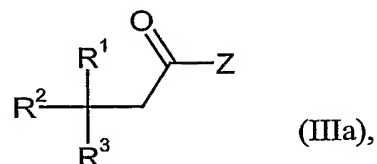
25 [A] Verbindungen der Formel



in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel

5



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

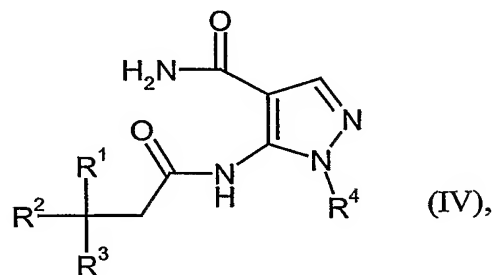
10

und

Z für Chlor oder Brom steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base zunächst
in Verbindungen der Formel

15

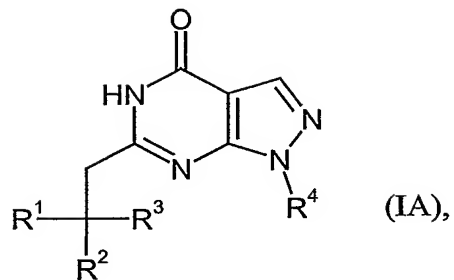


in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

überführt,

dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

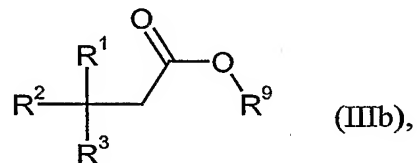
5

cyclisiert,

oder

10

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (IA) mit einer Verbindung der Formel



15

in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

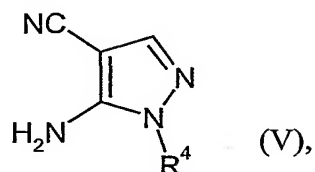
R^9 für Methyl oder Ethyl steht,

20

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umsetzt,

oder

[C] Verbindungen der Formel

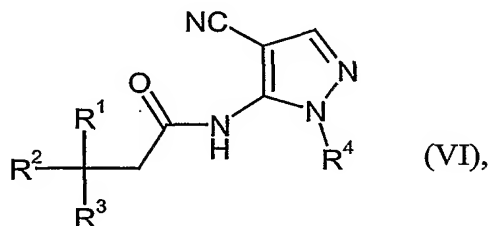


5

in welcher R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in
einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel

10



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

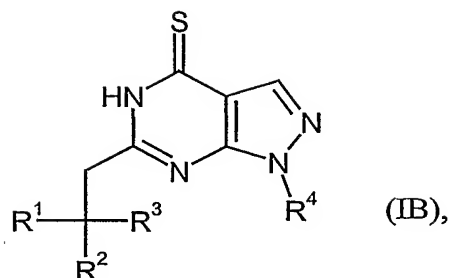
15

überführt,

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in
Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (IA)
cyclisiert,

20

und die Verbindungen der Formel (IA) gegebenenfalls dann durch Umsetzung
mit einem Schwefelungsmittel wie beispielsweise Diphosphorpentasulfid in die
Thiono-Derivate der Formel



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

9. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.

11. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.
- 5 12. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 5.
- 10 13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 11 56 415 B (CIBA GEIGY) 31 October 1963 (1963-10-31) Anspruch 1; Beispiel 3. ---	1-13
A	CH 396 925 A (CIBA GEIGY) 15 August 1965 (1965-08-15) cited in the application Anspruch 1; Seite 3, Verbindungen g bis i. ---	1-13
A	US 5 977 118 A (BACON EDWARD R ET AL) 2 November 1999 (1999-11-02) Zusammenfassung; Anspruch 1. ---	1-13
A	EP 0 995 751 A (PFIZER LTD; PFIZER (US)) 26 April 2000 (2000-04-26) Zusammenfassung; Anspruch 1. ---	1-13
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2003

Date of mailing of the international search report

25/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08979

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 055082 A (LERPINIERE JOANNE; GAUR SUNEEL (GB); GILLESPIE ROGER JOHN (GB); VE) 18 July 2002 (2002-07-18) Zusammenfassung; Anspruch 1. -----	1-13
P,A	WO 03 037899 A (HUGHES BERNADETTE ; PALMER MICHAEL JOHN (GB); KEMP MARK IAN (GB); P) 8 May 2003 (2003-05-08) Zusammenfassung; Anspruch 1. -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP03/08979

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 12 and 13 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1156415	B	31-10-1963	NONE
CH 396925	A	15-08-1965	NONE
US 5977118	A	02-11-1999	US 5656629 A 12-08-1997 AU 708750 B2 12-08-1999 AU 5418896 A 02-10-1996 CA 2211669 A1 19-09-1996 CZ 9702805 A3 15-04-1998 EP 0813527 A1 29-12-1997 HU 9801336 A2 28-10-1998 JP 11501923 T 16-02-1999 NO 974151 A 04-11-1997 NZ 306035 A 29-07-1999 PL 322380 A1 19-01-1998 WO 9628429 A1 19-09-1996 ZA 9601947 A 07-10-1996
EP 0995751	A	26-04-2000	BR 9905109 A 26-09-2000 EP 0995751 A2 26-04-2000 JP 2000128884 A 09-05-2000 US 6407114 B1 18-06-2002
WO 02055082	A	18-07-2002	CA 2433997 A1 18-07-2002 EP 1349552 A1 08-10-2003 WO 02055082 A1 18-07-2002
WO 03037899	A	08-05-2003	WO 03037899 A1 08-05-2003 US 2003195205 A1 16-10-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 11 56 415 B (CIBA GEIGY) 31. Oktober 1963 (1963-10-31) Anspruch 1; Beispiel 3. ----	1-13
A	CH 396 925 A (CIBA GEIGY) 15. August 1965 (1965-08-15) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Seite 3, Verbindungen g bis i. ----	1-13
A	US 5 977 118 A (BACON EDWARD R ET AL) 2. November 1999 (1999-11-02) Zusammenfassung; Anspruch 1. ----	1-13
A	EP 0 995 751 A (PFIZER LTD; PFIZER (US)) 26. April 2000 (2000-04-26) Zusammenfassung; Anspruch 1. ----- -/--	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, T

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 055082 A (LERPINIERE JOANNE; GAUR SUNEEL (GB); GILLESPIE ROGER JOHN (GB); VE) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Zusammenfassung; Anspruch 1. ----	1-13
P,A	WO 03 037899 A (HUGHES BERNADETTE ;PALMER MICHAEL JOHN (GB); KEMP MARK IAN (GB); P) 8. Mai 2003 (2003-05-08) Zusammenfassung; Anspruch 1. -----	1-13

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 12 und 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08979

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 1156415	B	31-10-1963	KEINE		
CH 396925	A	15-08-1965	KEINE		
US 5977118	A	02-11-1999	US	5656629 A	12-08-1997
			AU	708750 B2	12-08-1999
			AU	5418896 A	02-10-1996
			CA	2211669 A1	19-09-1996
			CZ	9702805 A3	15-04-1998
			EP	0813527 A1	29-12-1997
			HU	9801336 A2	28-10-1998
			JP	11501923 T	16-02-1999
			NO	974151 A	04-11-1997
			NZ	306035 A	29-07-1999
			PL	322380 A1	19-01-1998
			WO	9628429 A1	19-09-1996
			ZA	9601947 A	07-10-1996
EP 0995751	A	26-04-2000	BR	9905109 A	26-09-2000
			EP	0995751 A2	26-04-2000
			JP	2000128884 A	09-05-2000
			US	6407114 B1	18-06-2002
WO 02055082	A	18-07-2002	CA	2433997 A1	18-07-2002
			EP	1349552 A1	08-10-2003
			WO	02055082 A1	18-07-2002
WO 03037899	A	08-05-2003	WO	03037899 A1	08-05-2003
			US	2003195205 A1	16-10-2003